

ПОРАЖЕНИЯ ПОЛОСТИ РТА ПРИ COVID-19

Копылова Д.В.1, Золотова Л.Ю.1

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Копылова Дарья Витальевна, студентка 4 курса стоматологического факультета
dasha.kopylova.2000@inbox.ru

Резюме

Результаты анализа литературы с описанием поражения полости рта при COVID-19 показали вариабельность клинической картины. Проявления в полости рта характеризовались полиморфизмом. Наиболее часто описывались эрозии, афты, язвы, везикулы, петехии. Анатомической локализацией элементов поражения были язык, губы и небо. Неудовлетворительная гигиена полости рта и заболевания тканей пародонта оказывали негативное влияние на выраженность воспалительного процесса в полости рта.

Несмотря на то, что вирус SARS-CoV-2, использует слизистую рта как «входные ворота», проявления на слизистой рта не являются манифестирующими специфическими признаками, обусловленными прямой инфекцией SARS-CoV-2, а вызваны системностью поражения, тяжестью течения и его прогрессированием из-за возможного присутствия сопутствующей инфекции, на фоне ослабления иммунного ответа. Оральные проявления могут являться результатом антикоагулянтной терапии или неблагоприятной реакции на комбинированное медикаментозное лечение.

Период появления поражения слизистой рта варьировался от 4-90 суток. Однако у тех, кому потребовалось лечение и госпитализация, поражения развились примерно через 7-24 суток. Самым ранним симптомом многие авторы отмечали нарушение вкуса и обоняния. Нарушение обонятельной функции и/или нарушение вкуса наблюдалось у пациентов по данным различных источников от 18,6% - до 91%. Постковидные проявления могут возникнуть в различные сроки и являться следствием длительной иммуносупрессии, дисбаланса микрофлоры, действием лекарственных препаратов. На данный момент в отечественных источниках, где описываются изменения в полости рта в отдаленный постковидный период, отмечено, что у 100% пациентов после перенесенной инфекции диагностировано обострение хронического генерализованного пародонтита, хронического гингивита. Кандидоз полости рта сочетался с ксеростомией, у пациентов после COVID-19 самым распространенным был кандидозный псевдомембранозный глоссит – 77,4%. Необходимы дальнейшие наблюдения, исследования для определения диагностической и патологической значимости оральных проявлений COVID-19. А также для обозначения роли и тактики врача стоматолога в период реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: элементы поражения полости рта, COVID-19, постковидный период.

Список сокращений:

АПФ-2 (ACE2) - ангиотензинпревращающий фермент 2
IL-1 - интерлейкин-1
IFN-g- гамма интерферон
MERS-CoV- коронавирус ближневосточного респираторного синдрома
NRF2 – редокс-чувствительный транскрипционный фактор
TNF-a - фактор некроза опухоли альфа
TMPRSS2 – серинопротеаза
PTM - посттрансляционная модификация
SARS-CoV- коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома

Введение

Коронавирусы - это класс вирусов зоонозного происхождения, с высокой степенью контагиозности, вызывают легкие и тяжелые респираторные инфекции. В 2002 и 2012 гг, двумя высокопатогенными, смертельно опасными коронавирусами, появившимися у людей, были коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). В конце 2019 года – снова, новый коронавирус, обозначенный как SARS-CoV-2 [32].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) классифицировала COVID-19, заболевание, связанное с вирусом SARS-CoV-2, как глобальную пандемию. Вирус поражает ЖКТ, легкие, почки. Тяжесть клинических проявлений при SARS-CoV2 характеризуется большой вариабельностью.

В настоящее время представлены исследования, где описан механизм повреждающего действия вируса SARS-CoV-2. Ниже представлены некоторые патогенетические звенья воздействия вируса.

Одной из ключевых мишеней для SARS-CoV2, по данным Юки и др., был определен ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2), экспрессия которого высока среди эпителиальных клеток тонкого кишечника [75], почек [70], легких [74, 38, 46], желудка и толстой кишки [71], эпителиальных клеток полости рта, особенно в языке [44, 72].

Ангиотензин-превращающий фермент 2, является регулятором сосудистой функции путем модуляции высвобождения оксида азота (NO) и окислительного стресса [45, 58].

Wang, W.K et al. установили, что экспрессия АПФ-2 в малых слюнных железах на языке, небе и слизистых выше, чем в легких (исследовалась средняя легочная посттрансляционная модификация (PTM)), которая составила 1,010, а PTM в малых слюнных железах равнялась 2,013 [69].

Секреторный эпителий слюнных желез вырабатывает основные факторы внедрения в клетку – это ACE2 и TMPRSS2 (фермент серинопротеаза) [6]. РНК SARS-CoV-2 обнаруживается в слюне до появления легочных поражений [69,73]. Достоверный показатель вируса COVID-19 в слюне пациентов может достигать 91,7% [68], и коррелирует с тяжестью процесса. Вовлечение слюнных желез и языка объясняет такие симптомы как сухость и нарушение вкуса.

В клетках дыхательного и обонятельного эпителия для облегчения взаимодействия вируса и АПФ-2 необходим кофактор, вырабатываемый этими клетками трансмембранный клеточный рецептор, нейропилин-1 (neuropilin receptor-1, NRP1), который усиливает взаимодействие вируса с ACE-2 [29].

Другой транскрипционный фактор - NRF2, также усиливающий взаимодействие вируса с ACE-2, контролирует выработку генов детоксикации и антиоксидантной защиты при множественных тканевых повреждениях во время инфекции [57]. NRF2 ингибирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1) и хемокинов [26], играет ключевую роль в защите от разрушения тканей избытком агрессивных форм кислорода и подавляет воспаление. Chiu, AA et al. указывают на значимость NRF2 в

развитии заболеваний тканей пародонта. [31].

Поражения слизистой оболочки полости рта во время COVID-19 могут быть обусловлены микроциркуляторными расстройствами, как это наблюдается при кожных проявлениях [62]. Например, образования и накопления микротромбов [51], что приводит к появлению участков ишемии и некроза. По данным Gianotti, R et al. [62] под действием вирусных частиц в кровеносных сосудах слизистой и кожи наблюдается лимфоцитарный васкулит с выработкой провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (IL-1), гамма интерферона (IFN-g), фактора некроза опухоли альфа (TNF-a), естественных киллеров (NK) и др., усиливается миграция эозинофилов, активируются Th CD4+, которые в свою очередь стимулируют В-лимфоциты и выработку цитотоксических клеток - Т-киллеров CD8+ против клеток, зараженных вирусом.

По мнению R. Karki и соавт. [Karki R] гамма интерферона (IFN-g), фактора некроза опухоли альфа (TNF-a) играют главную роль в повреждении жизненно важных органов.

Более того, Magro et al. [50] было показано отложение компонентов комплекса C5b-C9 (мембраноатакующий комплекс) и C4d при тромботической тромбоцитопенической пурпуре совместно с локализацией гликопротеина вирусного шипа (S-белок) COVID-19. Несомненно, поражение тканей обусловлено комбинацией нескольких механизмов [62].

Основная часть

Широкая экспрессия рецепторов АПФ-2 в различных анатомических местах, включая дыхательный и желудочно-кишечный тракт, может объяснить вариабельность зарегистрированных клинических проявлений [48].

Несмотря на то, что вирус SARS-CoV-2, использует слизистую рта как «входные ворота», проявления на слизистой рта не являются манифестирующими специфическими признаками, обусловленными

прямой инфекцией SARS-CoV-2, а вызваны системностью поражения, тяжестью течения и его прогрессированием из-за возможности сопутствующей инфекций, на фоне ослабления иммунного ответа, либо являются результатом антикоагулянтной терапии, или неблагоприятной реакции на медикаментозное лечение [23, 34, 35, 43, 55, 61, 66].

Анализируя литературу на период возникновения поражения слизистой рта, установлено, что сроки появления элементов поражения варьируют от 4-90 дней. В легких случаях поражения слизистой оболочки рта развивались до или одновременно с первичными респираторными симптомами. Например, Martín Carreras-Presas C. и др. [23, 52] предположили, что язвенные поражения полости рта, могут быть инаугурационным симптомом COVID-19.

Морфологические элементы в полости рта, согласно данным de Sousa FACG et al., появляются в период госпитализации, и могут быть обусловлены действием лекарств и индивидуальностью ответа организма на вирус [36], однако у тех, кому потребовалось лечение и госпитализация, поражения развились примерно через 7-24 дня после появления симптомов.

Поздние, вторичные поражения полости рта по данным Bezerra et al. [25], могут быть вызваны длительным иммунным дисбалансом и дисбиозом микрофлоры на COVID-19 [12, 63], а также ответом на комбинированную лекарственную терапию.

И, наконец, выделяют проявление в полости рта в период рековалесценции [19].

Изменения на слизистой рта были разнообразны по элементам поражения и месту локализации [16, 43].

В острый период, период выраженных клинических проявлений, были зафиксированы неспецифические изъязвления [19, 30, 40, 64], иногда с некротическими участками и чаще у пожилых пациентов с иммуносупрессией [24, 25, 27]. Определялись афтозоподобные поражения [3,

27], макулы, энантемы (Табл.1) [11, 8, 22, 33].

На слизистой мягкого и твердого неба отмечались петехии [19, 27]. По данным Хабадзе З.С. геморрагические проявления встречались у 13,3% пациентов, анамнез которых не был отягощен (Табл.1) [8].

При осмотре преддверия полости рта у пациентов были выявлены пигментации в области прикрепленной десны на верхней и нижней челюстях [8, 32].

Согласно исследованиям Cruz Taria наблюдалось воспаление сосочков языка - язычный папииллит с U-образной формой, глоссит с яркой гипертрофией сосочков [35].

Определялась отечность языка, с характерными отпечатками зубов на боковых поверхностях. Увеличение языка и вторичное раздражение сосочков может быть обусловлено непосредственным воспалением слизистой рта в результате повреждения вирусом SARS-CoV-2, сухостью слизистой оболочки, кислородной терапией или плохой гигиеной полости рта [15, 18].

У пациентов с COVID-19 на этапе комбинированной терапии и в поздние сроки диагностировался кандидоз полости рта, что составило по данным Пожарицкой А.А 30,2% случаев. Клинически он проявлялся белыми мембранозными пятнами на спинке языка, шелушением красной каймы губ, трещинами в углах рта (Табл.1).

Таблица 1 Наиболее часто встречаемые морфологические элементы в полости рта при подтвержденном диагнозе COVID-19. [14, 22, 24 55]

Элементы поражения слизистой оболочки
Описание элементов в полости рта
Афтозоподобные поражения

Проявляются в виде множественных неглубоких эрозий с ободком гиперемии и желто-белым фибринозным налетом на кератинизированных и некератинизированных слизистых оболочках рта.

Локализация: по переходной складке, боковых поверхностях языка, слизистой оболочке губ и щек.

Герпетиформные/зостериформные поражения

Проявляются в виде множественных мелких болезненных, односторонних эрозий с эритематозным ободком на кератинизированных и некератинизированных участках слизистой рта [14].

Язва Язвы представлены либо в виде резко болезненных единичных участков с неровными границами.

Локализация: на дорсуме или боковой поверхности языка, твердом небе и слизистой оболочке губ, щек . [14], либо в виде множественных точечных желтоватого цвета язв [24].

Пятно – макула Воспалительные эритематозные пятна (красного, красно-фиолетового цвета)

Локализация: язык, слизистая щек, губ. Разлитая энантем отмечалась только на твердом небе [55].

Лихеноидные реакции слизистой рта

Папулы на слизистой на фоне гиперемии (острый период) или на неизменной слизистой (постковидный период).

Налет псевдомембранозный Налет в виде бляшек локализовались на дорсальной части языка, десне и небе, снимались шпателем при подтвержденном кандидозе полости рта.

Экссудативно - полиформные- поражения

Проявляются в виде волдырей, десквамативного гингивита, эритематозных пятен, эрозий и отека губ с эрозиями, покрытыми геморрагической коркой.

Сочетается с поражением конечностей. Язвенно-некротические заболевание пародонта

Резко болезненная, диффузную эритематозная и отечная десна с некрозом межзубных сосочков. Подвижность зубов, неудовлетворительная гигиена полости рта.

Везикулы и пустулы Локализация на языке и буккальной слизистой.

Петехии

Локализация на нижней губе, нёбе и слизистой оболочке ротоглотки.

Отек слизистой Тромботическая васкулопатия, васкулит, гиперчувствительность, связанная с COVID-19, могут быть причинами мукозита у пациентов с COVID-19.

Другие острые респираторные симптомы

Нарушение вкуса, ксеростомия, Кавасаки-подобный синдром.

Хроническая гиперпластическая форма кандидоза ротовой полости может свидетельствовать о состоянии значительной и длительной иммуносупрессии у пациента. Большинство пациентов испытывали жжение и/или боль в полости рта [17, 20, 4, 60].

Грибковые поражения наиболее часто определялись у пациентов, особенно в случае сопутствующей нейтропении [18]. Негативное влияние на характер, тяжесть проявления поражений в полости рта в период инфекции COVID-19 оказывает неудовлетворительная гигиена полости рта и хронический пародонтит [1, 13, 59].

Наиболее распространенными участками поражения, в порядке убывания, были язык (38%), слизистая оболочка губ (26%) и нёбо (22%). Клинические проявления на красной кайме губ, в полости рта соответствовали нозологическим формам таким как: афтозный стоматит, герпетиформные поражения, кандидоз, васкулит Кавасаки-подобный, мукозит, аллергический стоматит, язвенно-некротический пародонтит, ангулярный хейлит, атипичный синдром Свита и синдром Мелкерсона-Розенталя. Данные авторы диагностировали также многоформную экссудативную эритему [37], причинами которой может быть как непосредственно сам вирус, так и неблагоприятное действие лекарственных препаратов.

Наиболее тяжелым оральным проявлением COVID-19 по наблюдениям Al Ameer Н.Н., Каледа М.И. является специ-

фический набор симптомов мультисистемного воспалительного синдрома Кавасаки. Он включает эритему, сухость, трещины, шелушение, растрескивание и кровоточивость слизистой оболочки и губ, а также «клубничный» язык. Выраженные катаральные изменения слизистой, сопровождались лимфаденопатией. Кроме симптомов в полости рта присутствуют боль в горле, недомогание, острые нарушения со стороны живота (рвота, диарея и боль в животе, анорексия), сыпь на коже, негнойный конъюнктивит [10, 21].

Нарушение обонятельной функции и/или нарушение вкуса наблюдалось у пациентов по данным различных источников от 18,6% - до 91% [3, 39, 42, 56, 65]. На сегодняшний день среди причин возникновения обонятельной и вкусовой дисфункции при COVID-19 выделяют поражение эпителия полости носа и рта. Исследованиями Белопасова В.В. установлено, SARS-CoV-2 обладает нейротропностью и нейроинвазивностью. При COVID-19 нарушения обоняния можно разделить на следующие группы: anosmia – полное невосприятие запаха, гипосмия -нарушения восприятия запахов; дизосмия – невозможность различения запахов, паросмия – искаженное восприятие запаха, фантосмия – обонятельные галлюцинации. Нарушения восприятия вкуса в виде агевзии, гипогевзии - нарушения собственно вкусовой чувствительности, дисгевзии – невозможность различения вкусов, парагевзии – искажённое восприятие вкуса, фантагевзия – ощущение металлического, солёного или другого привкуса в отсутствие соответствующих раздражителей. Дисгевзия описывается у 38% обследованных лиц, агевзию у 24% пациентов, гипогевзию - у 35%.

В постинфекционный период обоняние и восприятие вкуса у пациентов с диагнозом COVID-19 восстанавливаются быстрее, чем при других вирусных инфекциях [47].

Степень выраженности, яркость, разнообразие морфологических элементов в

полости рта в период разгара болезни может быть связано и с приемом лекарственных препаратов, их комбинацией [15].

Нежелательные слизисто-кожные проявления от приема комбинации лекарственных препаратов при лечении COVID-19 составили от 0,004% до 4,15%. Наиболее часто проявления на слизистой и коже фиксировались от противовирусных, противомаларийных препаратов, азитромицина и тоцилизумаба. Самая высокая частота мукокожных реакций отмечалась от комбинации противовирусных препаратов с противомаларийными препаратами [55].

Слизисто-кожные реакции на прием противомаларийных препаратов проявлялись в виде острого генерализованного экзантематозного пустулеза, манифестации и обострения псориаза, крапивницы, ангионевротического отека, экзантематозной сыпи, зуда, многоформной эксудативной эритемы, синдром Стивенса-Джонсона, диспигментация слизистой оболочки [41, 55].

В группе противовирусных препаратов отмечалась макулопапулезная или экзантематозная сыпь, эксфолиативная эритродермия, крапивница, ангионевротический отек, кольцевидная эритема и фоточувствительность, сухость, зуд и покраснение кожи, локализованная склеродермия, липодистрофия, лихеноидное лекарственное высыпание, гиперпигментация слизистых оболочек полости рта и кожи, отечность языка.

В источниках литературы, где не дифференцировались причины слизисто-кожных проявлений вызванных вирусом или приемом лекарственных препаратов, а описывался результат комбинированного лечения их частота составляла от 5,7% до 45,5% [53].

Анализируя литературу по вопросу влияния коморбидных заболеваний, нами было отмечено, что такие состояния как ожирение, гипертония, ХОБЛ, сахарный диабет, пародонтит влияют на тяжесть течения инфекции COVID-19, ухудшают

прогноз на выздоровление, увеличивают время рековалесценции [7, 32].

Постковидные проявления в полости рта. При изучении доступной литературы, нами установлено, что постковидные проявления могут возникнуть в различные сроки и являться следствием длительной иммуносупрессии и дисбаланса микрофлоры. У 100% пациентов после перенесенной инфекции диагностировано обострение хронического генерализованного пародонтита [13], хронического гингивита [8]. Диагностировался кандидоз полости рта, который сочетался с ксеростомией, в группе пациентов после COVID-19 самым распространенным был кандидозный глоссит (77,4%, $p < 0,05$) [17].

Чаще пациенты предъявляли жалобы на отек слизистой щек, языка, на жжение языка. Данные жалобы были как двусторонней, так и односторонней локализации.

Сложность сбора информации по клиническим проявлениям в полости рта COVID-19 инфекции обусловлена его высокой контагиозностью, и часто пациенты не связывают изменения слизистой рта как признаки возможно латентного течения заболевания или его проявления в легкой форме. Следовательно, выявление сочетания симптомов и признаков в полости рта может иметь диагностическую значимость.

Выводы:

1. В доступных источниках информации на данный момент не установлено какого-либо патогномичного признака поражения слизистой рта при инфекции SARS-CoV-2.
2. Появление таких поражений может быть связано с прямым или косвенным действием SARS-CoV-2 на клетки слизистой оболочки полости рта, сопутствующими инфекциями, ослаблением иммунитета и неблагоприятными лекарственными реакциями.
3. Необходимы дальнейшие наблюдения за изменениями слизистой рта, состава ротовой жидкости особенно в ранний период реконвалесценции, и в отдаленные

сроки после перенесенной коронавирусной инфекции для разработки тактики

стоматологов как части мультидисциплинарного подхода ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alimova D. M., Fazylova L. G. Improvement of the effectiveness of treatment of patients with chronic generalized periodontitis after coronavirus COVID-19 infection. Vysshaja shkola: Nauchnye issledovaniya materialy mezhvuzovskogo mezhdunarodnogo kongressa. Moskva: Infiniti (Ufa); 2021.s.63-69. Russian (Алимова Д. М., Фазылова Л. Г. Повышение эффективности лечения больных с хроническим генерализованным пародонтитом после перенесенного коронавирусной инфекцией COVID-19. Высшая школа: Научные исследования материалы межвузовского международного конгресса. Москва: Инфинити (Уфа); 2021.с.63-69.)
2. Belopasov V.V., Jashu Ja., Samojlova E.M., Baklaushev V.P. Nervous system damage in COVID-19.. Klinicheskaja praktika 2020; 11(2): 60-80. Russian (Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Бахлашев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. Клиническая практика 2020;11(2):60-80).
3. Chamsutdinov N.U., Abdulmanapova D.N. Multisystem inflammatory syndrome in a patient with COVID-19: a case from a general practitioner. Vestnik DGMA 2021;1 (38):47-54. Russian Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Мультисистемный воспалительный синдром у пациентки с COVID-19: случай из практики терапевта. Вестник ДГМА 2021;1 (38):47-54.
4. Chestnova T.V., Podshibjakina A. Association of SARS-COV-2 with bacterial, viral, and fungal pathogens as a possible cause of severe covid-19 (literature review). Vestnik novyh medicinskih tehnologij 2021;28(3):58-63. Russian (Честнова Т.В., Подшибякина А. Ассоциация SARS-COV-2 с бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами как возможная причина тяжелых форм covid-19 (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий 2021;28(3):58-63).
5. Glushhenko E.I., Symon A.M. The most likely causes of impaired sense of smell and taste in Covid-19. Universitetskaja medicina Urala 2021; 1; 16-17. Russian (Глущенко Е. И., Сымон А. М. Наиболее вероятные причины нарушения обоняния и восприятия вкуса при covid-19. Университетская медицина Урала 2021;1;16-17).
6. Golota A.S., Kamilova T.A., Shnejder O.V., Vologzhanin D.A., Shherbak S.G. Pathogenesis of the initial stages of severe COVID-19. Klinicheskaja praktika. 2021; 12(2): 83-102. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract713512>. Russian (Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Вологжанин Д.А., Щербак С.Г. Патогенез начальных стадий тяжелой формы COVID-19. Клиническая практика. 2021;12(2):83-102. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract713512>)
7. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshhichin V.L. i soavt. Peculiarities of management of comorbid patients during pandemic new coronavirus infection (COVID-19). Nacional'nyj Konsensus 2020. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika 2020; 19(4): 2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630. Russian (Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошщичин В.Л. и соавт. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630).
8. Habadze Z.S., Sobolev K.Je., Todua I.M. i soavt. Oral mucosal and general changes in Covid 19 (SARS-COV-2): a single-center descriptive study Jendodontija today 2020; 18(2): 4-9. Russian (Хабадзе З.С., Соболев К.Э., Тодуа И.М. и соавт. Изменения слизистой оболочки полости рта и общих показателей при Covid 19 (SARS-COV-2): одноцентровое описательное исследование. Эндодонтия today 2020; 18(2): 4-9).
9. Ivanova O.P., Karpuk I.Ju., Denisova Ju.L. Prevalence of gingivitis in patients undergoing orthodontic treatment with a history of Covid-19. Stomatologija. Jestetika. Innovacii 2021; 5(1): 68-74. Russian (Иванова О.П., Карпук И.Ю., Денисова Ю.Л. Распространенность гингивитов у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении, с Covid-19 в анамнезе. Стоматология. Эстетика. Инновации 2021;5(1):68-74).
10. Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: lessons from pediatric rheumatology. Nauchno-prakticheskaja revmatologija 2020; 58(5): 469-479. Russian (Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. Научно-практическая ревматология 2020;58(5):469-479).
11. Kamenin V.I., Hamanova Ju.B., Belousov V.V. i soavt. Exanthema with enanthema as a manifestation of COVID-19. Spb.: Sankt-Peterburgskaja obshhestvennaja organizacija «Chelovek i ego zdorov'e» (Sankt-Peterburg). Sankt-Peterburgskie dermatologicheskie chtenija; 2020.s.140-142. Russian (Каменин В.И., Хаманова Ю.Б., Белоусов В.В. и соавт. Экзантема с энантемой как проявление COVID-19. Спб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург). Санкт-Петербургские дерматологические чтения; 2020.с.140-142).

12. Kolchanova N.Je., Okulich V.K., Manak T.N. State of the oral biological system in patients after COVID-19. *Sovremennaja stomatologija* 2021; 1: 55-58. Russian (Колчанова Н.Э., Окулич В.К., Манак Т.Н. Состояние биологической системы полости рта у пациентов после COVID-19. *Современная стоматология* 2021;1:55-58).
13. Modina T. N., CinekkerD.T., Haritonova M.A. i soavt. SARS-COV-2 in the oral cavity and exacerbation of chronic periodontal pathology in patients with novel coronavirus infection (Covid-19). *Problemy stomatologii* 2021;17(1):70-75. Russian (Модина Т.Н., ЦинеккерД.Т., Харитоновна М.А. и соавт. SARS-COV-2 в полости рта и обострение хронической пародонтальной патологии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (Covid-19). *Проблемы стоматологии* 2021;17(1):70-75).
14. Makedonova Ju.A., Porojskij S.V., Gavrikova L.M. i soavt. Manifestation of oral mucosal diseases in patients who have undergone COVID-19. *Vestnik VolgGMU* 2021; 1: 111-114. Doi:10.19163/1994-9480-2021-1(77)-110-115. Russian (Македонова Ю.А., Порожский С.В., Гаврикова Л.М. и соавт. Проявление заболеваний слизистой полости рта у больных, перенесших COVID-19. *Вестник ВолгГМУ* 2021;1:111-114. Doi:10.19163/1994-9480-2021-1(77)-110-115).
15. Nasibullina A.H., Kabirova M.F. State of oral mucosa in patients with laboratory-confirmed diagnosis of SARS-COV-2 of severe and moderate severity. *Internauka* 2021; 21-1(197): 81-83. Russian (Насибуллина А.Х., Кабилова М.Ф. Состояние слизистой оболочки рта у пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом SARS-COV-2 тяжелой и средней степени тяжести. *Интернаука* 2021;21-1(197): 81-83).
16. Olisova O.Ju., Snarskaja E.S., Anpilogova E.M. Cutaneous manifestations of a new coronavirus infection (COVID-19). *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej* 2020; 23(2): 85-95. Russian (Олисова О.Ю., Снарская Е.С., Анпилогова Е.М. Кожные проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2020;23(2):85-95).
17. Pozharickaja A.A., Saharuk N.A., Kashkina T.A. Oral candidiasis in patients with coronavirus infection. *Stomatologija. Jestetika. Innovacii* 2021;5(1):30-37. Russian (Пожарицкая А.А., Сахарук Н.А., Кашкина Т.А. Кандидоз полости рта у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. *Стоматология. Эстетика. Инновации* 2021;5(1):30-37).
18. Satygo E.A., Bakulin I.G. Clinical and microbiological signs of oral candidiasis in patients with covid-19 receiving different pathogenetic therapy and with different levels of oral hygiene. *Parodontologija* 2021;26(1):4-8. Russian (Сатыго Е.А., Бакулин И.Г. Клинические и микробиологические признаки кандидоза полости рта у пациентов с covid-19, получающих различную патогенетическую терапию и имеющих разный уровень гигиены полости рта. *Пародонтология* 2021;26(1):4-8).
19. Silin A.V., Gordeeva V.A., Kulik I.V. i soavt. Clinical manifestations in the oral cavity of new coronavirus infection in the acute period and in the period of recuperation. *New technologies in dentistry XXVI Russian Scientific and Practical Conference of maxillofacial surgeons and dentists with international participation.* Publisher: Severo-Zapadnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni I.I. Mechnikova Spb. 2021. s.122-127. Russian (Силин А.В., Гордеева В.А., Кулик И.В. и соавт. Клинические проявления в полости рта новой коронавирусной инфекции в острый период и в период реконвалесценции. *Новые технологии в стоматологии XXVI Всероссийская научно-практическая конференция челюстно-лицевых хирургов и стоматологов с международным участием.* Издательство: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Спб. 2021. с.122-127).
20. Sultanova K.A. Principles of treatment of oral mucosal candidiasis in COVID-19. *Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennaja 90-letiju so dnja osnovanija medicinskogo vuza v Krymu "Teoreticheskie i prakticheskie aspekty sovremennoj mediciny". Simferopol' 2021.s.350.* Russian (Султанова К.А. Принципы лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта при COVID-19. *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 90-летию со дня основания медицинского вуза в Крыму "Теоретические и практические аспекты современной медицины". Симферополь 2021.с.350*)
21. Al Ameer H.H., Al Kadhem S.M., Busaleh F. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children temporally related to COVID-19: A case report from Saudi Arabia. *Cureus* 2020;12(9):10589. doi: 10.7759/cureus.10589
22. Amorim Dos Santos J, Normando AG.C, Carvalho da Silva R.L. et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis.* 2020;97:326-328. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.012 63.
23. Amorim dos Santos¹, A.G.C. Normando, R.L.Carvalho da Silva et al. Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *Journal of Dental Research* 2021;100(2):141-154.
24. Anna Maria Paradowska-Stolarz. Oral manifestations of COVID-19: Brief review *Dent Med Probl.* 2021;58(1):123-126.
25. Bezerra TMM, Feitosa SG, Carneiro DTO et al. Oral lesions in COVID-19 infection: is long term follow-up important in the affected patients? *Oral Dis* 2020. doi: 10.1111/odi.13705
26. Bousquet, J., Cristol, J.-P., Czarlewski, W. et al. Nrf2-interacting nutrients and COVID-19: Time for research to develop adaptation strategies. *Clin. Transl. Allergy* 2020;10:58
27. Brandão TB, Gueiros LA, Melo TS, et al. Oral lesions in patients with SARS-CoV-2 infection: could the oral cavity be a target organ? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2020. doi: 10.1016/j.oooo.2020.07.014.

28. Català A, Galván-Casas C, Carretero-Hernández G. et al. Maculopapular eruptions associated to COVID-19: A subanalysis of the COVID-Piel study. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):14170. doi: 10.1111/dth.14170.
29. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020; 370(6518): 856–860. doi: 10.1126/science.abd2985
30. Chaux-Bodard AG, Deneuve S, Desoutter A. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg.* 2020; 26: 18. doi: 10.1051/mbcb/2020011
31. Chiu A.V., Al Saigh M., McCulloch C.A., Glogauer M. The Role of Nrf2 in the Regulation of Periodontal Health and Disease. *J. Dent. Res* 2017; 96: 975–983.
32. Christopher J. Coke, Brandon Davison, Nariah Fields et al. SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges *J. Clinical. Medicine* 2021;10(156):1-19.
33. Ciccacese G, Drago F, Boatti M, et al. Oral erosions and petechiae during SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2020. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26221>doi: 10.1002/jmv.26221 (access 30/10/2021).
34. Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: case report. *Int J Infect Dis.* 2020; 100: 154–7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.071
35. Cruz Tapia R.O., Peraza Labrador A.J., Guimaraes D.M., Matos Valdez L.H. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? *Spec Care Dentist.* 2020; 40: 555–560.
36. De Sousa FACG, Paradella TC. Considerations on oral manifestations of COVID-19. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.26451
37. Dalipi ZS, Dragidella F, Dragidella DK. Oral Manifestations of Exudative Erythema Multiforme in a Patient with COVID-19. *Case Rep Dent.* 2021; 2021: 1148945. doi: 10.1155/2021/1148945. eCollection 2021
38. Fang, Y., Gao, F., Liu, Z. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates inflammatory response and oxidative stress in hyperoxic lung injury by regulating NF- κ B and Nrf2 pathways. *QJM An. Int. J. Med.* 2019; 112: 914–924.
39. Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypoguesia/hyposmia in SARS- CoV2 infected patients. *J Med Virol.*2020; 92:1793–4. doi: 10.1002/jmv.25903
40. García, L.F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020;11:1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441.
41. Gaspari V, Zengarini C, Greco S. et al. Side effects of ruxolitinib in patients with SARS-CoV-2 infection: two case reports. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56: 106023.
42. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F. et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*2020; 71(15): 889–890. doi:10.1093/cid/ciaa330.
43. Halboub E, Al-Maweri SA, Alanazi RH, et al. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz Oral Res.* 2020;34:124. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0124
44. Hassan, S., Jawad, M., Ahjel, S. et al. The Nrf2 Activator (DMF) and Covid-19: Is there a Possible Role? *Med. Arch.* 2020;74:134
45. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181: 271–280.
46. Jacobs M., Van Eeckhoutte H.P., Wijnant S.R.A. et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur. Respir. J.* 2020;56: 200-237.
47. Kanjanaumporn J. et al. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020; 38(2):69-77
48. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020; 9:45. doi: 10.1186/s40249-020-00662
49. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020;5:831–840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
50. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020; 220:1–13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
51. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* (2020) 83:700. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.018
52. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARSCoV-2 infection. *Oral Dis.*2020. doi: 10.1111/odi.13382.
53. Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Full-length title: early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infectious Disease.* 2020;35:101738.
54. Morena V, Milazzo L, Oreni L, et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur J Internal Med.* 2020;76:36-42.
55. Niloufar Najar Nobari, Farnoosh Seirafianpour, Farzaneh Mashayekhi, Azadeh Goodarzi. A systematic review on treatment-related mucocutaneous reactions in COVID-19 patients. *Dermatologic Therapy* 2021;34:14662. doi.org/10.1111/dth.14662, 60.

56. Odeh ND, Babkair H, Abu-Hammad S, et al. COVID-19: Present and future challenges for dental practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3151. doi:10.3390/ijerph17093151.
57. Olagnier, D., Farahani, E., Thyrssted, J. et al. SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octylitaconate and dimethyl fumarate. *Nat. Commun*. 2020;11: 4938.
58. Ozdemir, B., Yazici, A. Could the decrease in the endothelial nitric oxide (NO) production and NO bioavailability be the crucial cause of COVID-19 related deaths. *Med. Hypotheses* 2020;144:109970
59. Pitones-Rubio, V., Chavez-Cortez, E.G., Hurtado-Camarena, A. et al. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med. Hypotheses* 2020;144:109969.
60. Riad A, Gad A, Hockova B, Klugar M. Oral candidiasis in non-severe COVID-19 patients: Call for antibiotic stewardship. *Oral Surg*. 2020. doi:10.1111/ors.12561
61. Rita Maria La Rosa¹, Massimo Libra, Rocco De Pasquale¹, Sebastiano Ferlito and Eugenio Pedullà. Association of Viral Infections With Oral Cavity Lesions: Role of SARS-CoV-2 Infection *Giusy. Front. Medicine* 2021 – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.571214/full> (access 30/10/2021)
62. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. (2020) 98:75–81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.011
63. Santacroce L, Charitos IA, Ballini A, et al. The human respiratory system and its microbiome at a glimpse. *Biology* 2020; 9:318. doi: 10.3390/biology9100318
64. Sen, S., Dutta, A., Abhinandan, A., et al. Oral manifestation and its management in postmenopausal women: An integrated review. *Menopausal Rev*. 2020;19:101–103.
65. Sinjari B, D'Ardes D, Santilli M, et al. SARS-CoV-2 and oral manifestation: An observational, human study. *J Clin Med*. 2020;9(10):3218. doi:10.3390/jcm9103218
66. Serrano JM et al. Hydroxychloroquine-induced erythema multiforme in a patient with COVID-19. *Medicina Clinica* 2020;155:231.
67. Sun J, Deng X, Chen X, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by hospital pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108:791-797.
68. To, K.K., Tsang, O.T., Yip, C.C. et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clin. Infect. Dis*. 2020;71: 841–843.
69. Wang, W.K., Chen, S.Y., Liu, I.J. et al. Detection of SARS-associated coronavirus in throat wash and saliva in early diagnosis. *Emerg Infect. Dis*. 2004;10:1213–1219.
70. Wsocki, J., Lores, E., Ye, M. Kidney and Lung ACE2 Expression after an ACE Inhibitor or an Ang II Receptor Blocker: Implications for COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020;31:1941–1943.
71. Xiao, F., Tang, M., Zheng, X. et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;158:1831–1833.
72. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12:8. doi: 10.1038/s41368-020-0074
73. Xu, J., Li, Y., Gan, F. et al. Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. *J. Dent. Res*. 2020;99: 989
74. Yuki, K., Fujiogi, M., Koutsogiannaki, S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin. Immunol*. 2020; 215:108427
75. Zhang, H., Kang, Z., Gong, H. et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut* 2020;69: 1010–1018.